

## N-メチル-N-ニトロ-N-ニトロソグアニジン注腸投与によるラット実験大腸癌の組織発生について

著者	中野 博
号	729
発行年	1972
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/18991">http://hdl.handle.net/10097/18991</a>

氏 名 ( 本 籍 )

なか の  
中 野

ひろし  
博

## 学位の種類

医 学 博 士

学位記番号

医 第 7 2 9 号

学位授与年月日

昭和 47 年 2 月 23 日

## 学位授与の要件

学位規則第 5 条第 2 項該当

最終學歷

昭和 4 0 年 3 月

弘前大学医学部卒業

學位論文題目

N-メチル-N-ニトロ-N-ニトロソグアニジン注腸投与によるラット実験大腸癌の組織発生について

(主 查)

論文審査委員 教授 佐藤 寿雄 教授 笹野 伸昭

教授 佐藤 春 郎

# 論文内容要旨

## 実験目的

本論文は、強力な発癌剤であるN-メチル-N-ニトロ-N-ニトロソグアニジン(MNNG)水溶液をラットに注腸投与し、以後経過時に屠殺解剖して得た大腸の標本を肉眼的、組織学的に観察し、注腸初期の病変から大腸癌発生に至る過程を組織発生的に解析することを目的とした。

## 実験材料と方法

実験動物は体重120～150gの雌ドンリユウラットで、市販の固型飼料にて普通に飼育した。発癌剤はMNNG(アルドリッチ社)を用い、使用直前に蒸留水に溶解し、0.25%水溶液とした。注腸方法は、注射筒に連結した約8cmの金属チューブを肛門より大腸腔に挿入し、これからMNNG水溶液0.5mlを1日1回注腸した。金属チューブを約8cm挿入し、色素液を注腸、直ちに屠殺開腹してみると、チューブ先端は結腸左屈曲部付近に達しており、そこから肛門まで色素液で染まつており、発癌剤もこの部分に接触、作用するものと考えられた。

MNNG投与量によつて、Ⅰ群(総量8.75mg, 7日間連日注腸)、Ⅱ群(17.5mg, 14日間)、Ⅲ群(40mg, 32日間)と3群に分け、対象群は蒸留水0.5mlを同様の方法で32日間連日注腸した。注腸開始より61週目までに死亡あるいは経時的に屠殺したラットを剖検し、回腸末端より肛門を含む大腸を標本として摘出、必要に応じて他臓器も標本とし、肉眼的、組織学的に検索した。

## 実験成績

有効動物数はⅠ群14匹、Ⅱ群14匹、Ⅲ群110匹、対象群13匹の計151匹であつた。腫瘤の発生はⅠ、ⅡおよびⅢ群でそれぞれ3匹、3匹および53匹の計59匹にみられ、対象群では全く認められなかつた。びらん、潰瘍等は注腸期間中に認められたが、その後観察されなくなり、腫瘤の発生とは直接の関係はないものと思われた。Ⅲ群において、腫瘤発生率と実験期間の関係をみると、注腸開始より10週では腫瘤は認められないが、10週以後20週以内では12%、20～30週では44%、30～40週では57%、40～50週では62%、50～60週では83%で、時間の経過とともに腫瘤の発生頻度は高率となつていた。Ⅰ～Ⅲ群を通じて20週以上および40週以上の経過動物の腫瘤発生率は57%および71%と高率であつた。腫瘤発生個数はⅠ、Ⅱ、Ⅲ群それぞれ5個、3個、125個の計133個であつた。発生部位はⅠ、Ⅱ、Ⅲ群とも肛門より口側13cmまでの大腸のみに限られ、腫瘤の92%が結腸左屈曲部から肛門までの間に認められた。腫瘤の大きさは、長径で最大3.8cm、最小0.1cmで、0.2cm以下を小、0.3～0.5cmを中、0.6cm以上を大とすると、それぞれ51個、58個、24個であつた。肉眼形態はすべて隆起型で、無茎性ポリープ、有茎性ポリープ、平盤状型の3型に分けられ、無茎性ポリープはさらに丘状型と結節型の2亜型に分けら

れた。肉眼形態と大きさの関係は、丘状型および結節型は小・中に属するものが多く、有茎性ポリープおよび平盤状型は中・大に多かつた。実験期間との関係では、丘状型は20週より認められ、結節型は丘状型より10週遅れて、有茎性ポリープと平盤状型はさらに10週遅れて認められた。

組織学的検索は、びらん、潰瘍、レリーフの肥厚、腫瘤のほかに肉眼的に変化の認められなかつた部位を含めて1133ヶ所について行なつた。悪性度の診断については、胃生検分類試案を参考にした。組織診断の内訳は癌巣19個、癌を疑うもの17個、腺腫様増殖巣57個、過形成性ポリープ22個、リンパ濾胞の腫大95個、びらんおよび潰瘍は22個で、残り901部位は組織学的に正常であつた。肉眼的に腫瘤として認めた133個のうち112個に腫瘍性病変があり、残り21個はリンパ濾胞の腫大によるものであつた。レリーフの肥厚として認められたもののうちに、過形成性ポリープ2個、腺腫様増殖巣1個が含まれていた。すなわち、腫瘍性病変はすべて肉眼的に隆起として認められたところにあり、肉眼的に病変の認められないところに腫瘍性病変はなかつた。悪性度を実験期間別にみると、腺腫様増殖は17週以上経過した動物にみられ、癌が疑われる病巣は20週経過の1例を除き33週目より、癌巣は35週目より認められた。また、癌巣をさらに詳細に解析してみると、癌巣と腺腫様増殖巣が1つの病巣に共存し境界は不明瞭であり、同一腺管内にも癌と腺腫様増殖の移行像がみられることがあつた。これらのことは、癌が腺腫様増殖巣を母地として発生したことを示唆している。癌と判定した19病巣はすべて腺癌で、そのうち1例にリンパ節転移と腹膜播腫が認められた。これらの組織像は人大腸癌のそれと極めて類似していた。

## 結

## 語

- 1) 0.25%M N N G水溶液を注腸投与することにより、ドンリュウラットに、高率に、特異的に大腸癌を誘発することができた。
- 2) 実験大腸癌は、M N N Gが直接接触した部分にのみ発生した。
- 3) 本実験で発生した腫瘍はすべて隆起型であり、肉眼的に病変の認められなかつたところに腫瘍性病変は認められなかつた。
- 4) 腺腫様増殖巣は17週以上経過の動物に、癌は35週以上経過の動物にみられた。
- 5) 癌と腺腫様増殖巣は同一病巣に認められ、その境界は不明瞭であつた。
- 6) 実験大腸癌は、腺腫様増殖巣を母地として発生したものと考えた。

## 審 査 結 果 の 要 旨

従来、大腸癌の発生に関する研究が臨床観察および手術標本を材料として行われてきたために、大腸癌の組織発生を経時的に観察することは不可能であり、その成果も一応の限界に達している。一方動物実験においても大腸癌を高率に発生させる方法がないため、実験大腸癌の研究はなされなかつた。

本論文では、解剖学および生理学的にも単純な管腔臓器である大腸に着目して、発癌剤N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG) 水溶液を注腸投与することにより、ドンリュウラットに大腸癌を高率に発生させ、また、この方法により発生した実験大腸腫瘍ないし早期大腸癌について経時的、組織学的検索を加え、大腸癌の発生機序を解明せんとしている。その結果によると、実験腫瘍の発生頻度は注腸後40週以上経過した動物の71%と高率であり、MNNG水溶液の接触した大腸粘膜に特異的に発生させている。従来問題になっていた大腸癌の発生母地について、注腸後経時的に動物を屠殺し、組織学的に観察した結果、大腸癌が腺腫様増殖巣より発生することを解明し、癌発生に先立ち腺腫性の隆起が形成されることも、癌発生機序の解明に何らかの手がかりを与えるものと思われる。また、実験大腸癌の組織像は人大腸癌のそれと類似していることより、モデル実験として充分耐えうるものと考えられる。

注腸による発癌実験方法は、操作が比較的容易であることより、実験動物および発癌剤をかえて、生検観察、放射性同位元素の使用による細胞動態と癌発生との関係など、種々の研究にも応用できるものと考えられる。

本論文は、癌の発生母地に関しての知見を得たばかりでなく、癌発生に関する種々の研究に応用され得る実験方法の開発でもあつた点、今後の大腸癌研究に寄与するところ大である。

よつて、本論文は学位の授与に値するものと認める。